



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 901 792 A1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
17.03.1999 Patentblatt 1999/11

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 47/42**, A61K 9/26,  
A61K 9/52, A61K 9/20

(21) Anmeldenummer: **98108214.2**

(22) Anmeldetag: **06.05.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Benannte Erstrecksstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(72) Erfinder:  
• **Suwelack, Wolfgang**  
**48727 Billerbeck (DE)**  
• **Tewes-Schwarzer, Petra**  
**48308 Senden (DE)**

(30) Priorität: **05.09.1997 DE 19739031**

(74) Vertreter:  
**Sieckmann, Ralf, Dr. et al**  
**Cohausz Hannig Dawidowicz & Partner**  
**Patent- und Rechtsanwaltskanzlei**  
**Schumannstrasse 97**  
**40237 Düsseldorf (DE)**

(71) Anmelder:  
**Dr. Suwelack Skin & Health Care AG**  
**48727 Billerbeck (DE)**

(54) **Mittel zur peroralen Verabreichung, seine Herstellung und Verwendung**

(57) Die Erfindung betrifft ein Mittel zur peroralen Verabreichung, enthaltend wenigstens einen komprimierten, nicht toxischen Träger, der wenigstens zum Teil über den Verdauungstrakt abbaubar, abgebaut, abgeführt oder abführbar ist, wobei der Träger nach der Expansion im Magen eine schwammartige Struktur aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger wenigstens teilweise eine Kollagenstruktur aufweist, ein Verfahren zur Herstellung des Mittels der vorgenannten Art, bei dem man einen feinporigen Schwamm aus Kollagen mit einer Dichte von 0,005 bis 1 g/cm<sup>3</sup>, der gegebenenfalls vor dem Preßvorgang mit wenigstens einem Wirkstoff und/oder Zusatzstoff behandelt worden ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Formtrennmittels auf die Hälfte bis ein Fünftzigstel, vorzugsweise ein Drittel bis Dreißigstel seiner Ursprungsgröße verpreßt sowie die Verwendung dieses Mittels und dieses Verfahren.

EP 0 901 792 A1

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur peroralen Verabreichung, die wenigstens einen komprimierten, nicht toxischen Träger enthält, der wenigstens zum Teil über den Verdauungstrakt abgebaut und / oder abgeführt wird, wobei der Träger nach Expansion im Magen eine schwammartige Struktur aufweist. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des vorgenannten Mittels sowie die Verwendung des Mittels zur Appetithemmung, als Nahrungsergänzungsmittel, zur Verabreichung von Kosmetika oder Pharmazeutika.

[0002] Aus der Literatur sind zahlreiche sogenannte pharmazeutische Appetitzügler bekannt, die den Körper auf biochemischen Wege eine Abneigung zur Nahrungsaufnahme (Appetitlosigkeit) suggerieren, wie beispielsweise Amphetamin. Auch eine Reihe chemisch verwandter Verbindungen werden als Appetitzügler verwendet. Sie zählen zu den indirekt wirkenden Sympathomimetika und wirken deshalb auch indirekt glykogeno- und lipolytisch. Nicht alle Patienten sprechen auf Appetitzügler an und selbst im Falle anfänglicher Wirksamkeit läßt diese bald nach. Da die Mittel außerdem meist Nebenwirkungen erzeugen, pulmonale Hypertonie im Falle des Aminorex, psychomotorische Erregung und Gewöhnung bis zur Sucht, kommen sie nur bei speziellen Indikationen, beispielsweise zur Einleitung einer Diätbehandlung in Frage.

[0003] Neben diesen pharmazeutisch wirkenden Appetithemmern sind auch zahlreiche Versuche unternommen worden, eine entsprechende Appetithemmung durch komprimierte, nicht toxische Träger zu erreichen, die wenigstens zum Teil über den Verdauungstrakt abgebaut oder abgeführt werden, wobei derartige Träger im Magen expandiert werden und dem Magen dort ein Völlegefühl und ein entsprechendes Sattsein suggerieren.

[0004] Aus der EP-A-0 317 079 ist ein Mittel bekannt, bei dem die Inhaltsstoffe praktisch ohne Verbund, jedoch in gepreßter Form in Kapseln eingebracht oder zu Tabletten verpreßt werden. Nach dem Einnehmen löst sich die Kapsel bzw. die gepreßte Tablette im Magen auf, die Inhaltsstoffe bilden eine gequollene Masse, die im Magen befindliche Flüssigkeit bindet und wird über den Verdauungstrakt abgebaut bzw. wieder ausgeschieden. Da das Mittel keinerlei Brennwert hat, dem Körper jedoch ein Sättigungsgefühl aufgrund der im Magen befindlichen Quellmasse vorgetäuscht wird, wird die Nahrungsaufnahme ohne große Überwindung zum Zweck der Gewichtsreduktion eingestellt bzw. vermindert werden. Da die Quellmasse im wesentlichen ungebunden ist, wird sie relativ schnell aus dem Magen in den weiteren Verdauungstrakt abgeleitet, weshalb das dadurch hervorgerufenen Sättigungsgefühl nur vergleichsweise kurze Zeit anhält.

[0005] Aus der EP-A-0 043 317 ist ein hydrophiler Stoff auf Polyurethan-Polyol-Basis bekannt, der die

Eigenschaft hat, Wasser zu binden und auch zum therapeutischen und kosmetischen Zweck vorgesehen ist. Als Mittel zur Gewichtsreduktion ist dieser Stoff jedoch auch aus den vorerwähnten Gründen ungeeignet.

[0006] Weiterhin sind aus der US-A-4 401 682 sowie der WO-90/01 879 Mittel auf Basis von Cellulosefasern bekannt, denen weitere Ingredienzien zugegeben sind. Diese Cellulosefasern nebst Zusatzstoffen werden zu einem feinen Puder zerkleinert und mit Gelatine vermengt, so daß sich bei Einnahme dieser Mittel ebenfalls eine gallertartige Masse mit undefinierter Raumstruktur im Magen bildet, die vergleichsweise schnell abbaubar ist. Dies führt dazu, daß vergleichsweise große Mengen des Mittels in zeitlich kurzen Abständen eingenommen werden müssen, um das gewünschte Sättigungsgefühl zu erzeugen. Dies ist sowohl aus Kostengründen als auch wegen der mit erhöhtem Massendurchsatz auch steigenden Gefahr von Nebenwirkungen ungünstig.

[0007] Das US-Patent 4 735 214 betrifft ein Mittel zur oralen Einnahme mit einem in Wasser löslichen und den Inhalt freigebenden Behältnis, nämlich Gelatine, das mit einem beim Freisetzen volumenverringern, nicht toxischen und brennstoffarmen Stoff, hier hydrophilem geschlossenzelligen Polyurethan-Schaum, gefüllt ist, wobei der Stoff durch einen Körper mit schwammartiger Struktur gebildet ist, der in komprimierter Form im Behältnis angeordnet und durch das Behältnis in seiner komprimierten Form gehalten wird. Dieses Mittel wird über ein flexibles Band in den Magen eingebracht und nach der Durchführung eines Abstrichs zurückgeführt und dient als Kapsel zur Diagnose des Magen-Darmtraktes, beispielsweise zur Ermittlung von Magenkrebs.

[0008] Ein weiteres oral verabreichbares Mittel, welches ebenfalls ein komprimiertes Polyurethan mit einer Gelatine kapsel als Behälter enthält, ist Gegenstand des US-Patents 3 688 763. Diese Kapsel weist weiterhin allerdings noch eine äußere Beschichtung aus Celluloseacetatphthalat auf, so daß sich diese Kapsel nicht bereits schon im Magen, sondern erst im Dickdarm unter Freisetzung des Polyurethan-Schwamms auflöst.

[0009] Die europäische Patentanmeldung 0 202 159 beschreibt eine Vorrichtung aus wenigstens einem im Magen löslichen Polymer und wenigstens einem nicht löslichen Polymer, wobei das nicht lösliche Polymer u.a. aus nicht wasserlöslichen Cellulosen ausgewählt ist.

[0010] Die europäische Patentanmeldung 0 344 939 betrifft gemäß Figur 1 ein im Magen verweilendes System mit Retard-Wirkung, wobei der Kern aus einem mikroporösen Polymer, welches durch Auflösung, Hydrolyse oder enzymatischen Abbau Festigkeit verliert. Dies sind insbesondere spezielle modifizierte Cellulosen. Die Arme dieses Systems selbst können u.a. aus Celluloseestern bestehen.

[0011] Das US-Patent 4 434 153 betrifft ein Retard-Präparat, in dem der Wirkstoff in ein hydrophiles Polymer, beispielsweise ein Hydrogel pflanzlichen oder tierischen Ursprungs oder auch synthetischen Ursprungs, eingebettet ist.

**[0012]** Patent Abstract of Japan C-742, July 18, 1990, Vol. 14, No. 334, eine Zusammenfassung der JP 2-121919 A, betrifft eine Tablette, die durch Mischen von 10 bis 50 Gew.-% Gelatine mit 5 bis 20 Gew.-% Glycerin, 5 bis 40 Gew.-% Polyacrylsäure sowie 0,03 bis 60 Gew.-% eines Pharmazeutikums durch Kompression in an sich bekannter Weise, gefolgt von einer kurzzeitigen Wärmebehandlung, hergestellt worden ist. Die so erstellte Tablette weist gute Retardeigenschaften im Verdauungstrakt auf. Dieser Stand der Technik gibt allerdings keine Hinweise einen Träger aus Kollagen mit einer Schwammstruktur einzusetzen.

**[0013]** Die EP-A 2 35 363 betrifft eine Tablette mit Retardwirkung, die einen speziellen Wirkstoff zusammen mit denaturiertem Eialbumin enthält und vorzugsweise weiterhin ein Beschichtungsmittel aufweist und erhalten wird durch Trockenmischung der beiden vorgenannten Komponenten, Befeuchtung und Trocknung und Tablettenpressung, gefolgt von einer Wärmebehandlung auf wenigstens 60 °C. Hinweise zu einem Träger aus Kollagen mit Schwammstruktur liefert diese Druckschrift nicht.

**[0014]** Die DE-C 32 02 255 betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Retardpräparats, welches dadurch erhalten wird, daß man ein System mit einem oder mehreren Polypeptiden, einen oder mehreren Proteinen und einer oder mehrerer physiologisch aktiven Substanzen zunächst in gefrorenem Zustand vermahlt und mechanisch mischt und in einem Folgeschritt den Formkörper zu einem Pressling umsetzt. Vorzugsweise findet im Anschluß daran eine Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung statt. Unter Polypeptid im Sinne dieser Druckschrift versteht man spezielle Polypeptide gemäß Spalte 3, Zeilen 20 - 31 und unter Protein wiederum spezielle Strukturen wie Spalte 3, Zeilen 32 - 45 zu entnehmen ist. Weiterhin scheint bei dieser Patentschrift wesentlich zu sein, daß durch die Druckerwärmung von den Polypeptiden und Proteinen ein scheinbarer Film gebildet wird und auch die nachfolgende Bestrahlung mit elektromagnetischen Wellen hat offenbar zum Ziel, eine Denaturierung der Oberfläche des Presslings zu erreichen, was gemäß der vorliegenden Erfindung nicht notwendig ist.

**[0015]** Die EP-A-0 471 217 (und teilweise entsprechend die prioritätsbegründende DE-A 40 25 912) betrifft ein Mittel zur oralen Einnahme mit einem im Magen lösbaren und den Inhalt freigebenden Behältnis, das mit einem beim Freisetzen volumenvergrößernden, nicht toxischen und brennstoffarmen Stoff gefüllt ist, der innerhalb des Verdauungstraktes abbaubar oder über diesen abführbar ist, wobei der Stoff ein Schwamm ist, der in komprimierter Form im Behältnis angeordnet ist und durch das Behältnis in dieser komprimierten Form gehalten wird. Dieser besagte brennstoffarme Stoff ist vorzugsweise ein Cellulose-Schwamm oder ein Polyurethan-Schaumstoff. Dieses vorgenannte Verfahren ist allerdings in der Praxis wenig ausführbar, da der Einsatz eines Polyurethan-Schaumstoffs als komprimier-

ter, expandierbarer Stoff sowohl in der Bundesrepublik Deutschland als auch in weiteren ausländischen Staaten nach der Zusatzstoff-Rahmen-Richtlinie 89/107/EWG bzw. der Richtlinie über sonstige Zusatzstoffe in der EG nicht zugelassen ist. Darüber hinaus scheint auch die spezielle erstmals in der Nachanmeldung angesprochene Schwamm- oder Aveolar-Cellulose wenigstens nach den lebensmittelrechtlichen Bestimmungen nicht zugelassen, da dort ausschließlich mikrokristalline Cellulose und Pulvercellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose zugelassen sind. Auch ist das in der vorgenannten Patentanmeldung beschriebene Mittel insofern technisch aufwendig gestaltet, als es als zwingenden Bestandteil stets ein im Magen lösbares und den Inhalt freigebendes Behältnis, also konkret eine Hartgelatinekapsel voraussetzt.

**[0016]** Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zur peroralen Verabreichung mit wenigstens einem komprimierten, nicht toxischen Träger, der wenigstens zum Teil über den Verdauungstrakt abgebaut oder abgeführt wird, wobei der Träger nach der Expansion im Magen eine schwammartige Struktur aufweist, bereitzustellen, der gegenüber den vorgenannten einfachen Quellmassen oder Quellmassen in Schwammform technisch einfacher hergestellt wird, im Magen eine ausreichend lange Verweildauer aufweist und zu wenigstens einem Teil über den Verdauungstrakt abgebaut wird und insbesondere lebensmittelrechtlich zugelassen ist.

**[0017]** Diese Aufgabe wird durch den Einsatz eines Trägers, der ganz oder teilweise eine spezielle Proteinstruktur aufweist, gelöst.

**[0018]** Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Mittel zur peroralen Verabreichung, enthaltend wenigstens einen komprimierten, nicht toxischen Träger, der wenigstens zum Teil über den Verdauungstrakt abgebaut, abbaubar, abführbar oder abgeführt wird, wobei der Träger nach Expansion im Magen eine schwammartige Struktur aufweist, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Träger wenigstens teilweise eine Kollagenstruktur aufweist und die Trägerstruktur insbesondere aus Kollagen besteht.

**[0019]** Unter den erfindungsgemäß eingesetzten Kollagenstrukturen versteht man im wesentlichen die sogenannten Skleroproteine, die auch unter der Bezeichnung Faserproteine, Gerüstproteine oder Strukturproteine bekannt sind und eine Gruppe von wasserunlöslichen, faserförmig aufgebauten, tierischen Proteinen mit reiner Gerüst- und Stützfunktion darstellen. Das Kollagen wird aus Stütz- und Bindegewebe, Haut, Knochen und Knorpeln gewonnen.

**[0020]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält der Träger im erfindungsgemäßen Mittel die Aminosäuren Glycin und Hydroxyprolin, vorzugsweise mit der Tripeptidsequenz GlyXy, wobei X für eine beliebige Aminosäure und anstelle von y häufig Hydro-

xyprolin steht.

[0021] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stammt der Träger aus dem Stamm *Porifera*, insbesondere der Klasse *Demospongiae*. Hierbei handelt es sich um die zoologische Bezeichnung der umgangssprachlich als Schwamm bezeichneten Meerestiergruppe. Diese Meeresbewohner weisen eine ohne Symmetrie, jedoch polar organisierte klumpen-, krusten-, trichter- bis schüssel- aber auch pilz- und geweihförmige Gestalt auf, die durch ein Skelett aus Kollagen- (Spongin) Fasern erzeugt wird, in das Skleren aus Calcit oder Kieselsäure eingelagert sind. Die Schwämme weisen meist drei Schichten auf, von denen die größte mittlere Schicht, das Mesohyl aus einer gallertartigen Grundsubstanz mit Kollagenfasern besteht. Wir verweisen beispielsweise auf das Lexikon der Biologie, Band 7, Freiburg 1986, Stichwort Schwämme, sowie ebenda Band 8, Stichworte Spongia, Spongin.

[0022] Der Stamm *Porifera* gliedert sich in die Klassen *Calcarea*, d.h. Schwämme mit Calciteinlagerungen, *Hexactinellida*, also solche mit speziellen Kieselsäureeinlagerungen sowie *Desmospongiae*, worunter solche mit einem Faser oder Kieselsäurerüst fallen. Zur Gruppe der insbesondere geeigneten Klasse *Demospongiae* stammt Hierunter fallen insbesondere die Hornkieselschwämme (*Cornacuspongia*), die Süßwasserschwämme und der Badeschwamm (*Spongia officialis*) mit den Unterarten Levantinerschwamm (*Spongia officialis mollissima*), Zimmoka-schwamm (*Spongia officialis cimmoca*), Elefantenoher (*Spongia officialis lamella*) sowie der Großlöcherige Pferdeschwamm (*Hippospongia Communis*).

[0023] Die aus dem Wasser gewonnenen Schwämme werden in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch sauren Aufschluß von den mineralischen Bestandteilen befreit, um hieraus den Kollagenträger als wesentlichen Bestandteil des erfindungsgemäßen Mittels isolieren zu können.

[0024] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Träger im erfindungsgemäß eingesetzten Mittel ein aus natürlichen tierischen Materialien abgeleitetes Kollagen. Die Herstellung dieser bevorzugt eingesetzten Kollagenfasergeflechte oder Kollagenschwämme ist an sich bekannt, beispielsweise aus der deutschen Offenlegungsschrift 18 11 290, der deutschen Offenlegungsschrift 26 25 289, der deutschen Patentschrift 27 34 503 und insbesondere aus der deutschen Offenlegungsschrift 32 03 957 der Anmelderin.

[0025] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist das erfindungsgemäße Mittel nach der Komprimierung einen schwammartigen Träger mit einer Dichte von 0,005 g/cm<sup>3</sup> bis 1,0 g/cm<sup>3</sup>, vorzugsweise 0,01 bis 0,1 g/cm<sup>3</sup> auf. Die besagte Dichte wird nach DIN 53420 gemessen.

[0026] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Träger im erfindungsgemäßen Mittel nicht verkapselt, liegt also als Pressling vor. In diesem Zusammenhang verweisen wir beispielhaft auf die

Monographie Arzneimittelformenlehre von Frau Schöffling-Krause, Stuttgart 1987, S. 131 - 154 und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen sowie auf das Kapitel Tabletten im Buch Rudolf Voigt, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, Verlag Ullstein Mosby, Berlin 1993 S. 205 ff. und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen hin. Die Materialzufuhr zu den Tablettenpressen wird materialgerecht modifiziert.

[0027] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist der Träger im erfindungsgemäßen Mittel die Form einer Tablette auf. Wiederum verweisen wir beispielhaft auf die Monographie von Schöffling-Krause. Diese Tablette weist herstellungsbedingt 0,001 bis 5 g, vorzugsweise 0, 2 g bis 1 g, bezogen auf 100 g des Mittels, wenigstens eines Gleitmittels in Form eines (Matrizen)formtrennmittels auf. Beispielhaft seien hier siliconisiertes Talcum, Cetyl-Talcum, Magnesiumstearat, PEG 4000-6000, Stearinsäure, Cetylalkohol, Paraffin, Bienenwachs, hydrierte Fette und Öle und sonstige physiologisch verträgliche Formtrennmittel eingesetzt. Eine Übersicht hierüber gibt die Monographie von Rudolf Voigt im Kapitel „Tabletten“. Hier ist es besonders bevorzugt, als Tablette eine Oblongtablette einzusetzen.

[0028] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die Tablette einen löslichen Überzug auf, der die Tablette überzieht. Verwiesen wird hier beispielsweise auf die Monographie von Schöffling-Krause auf Seite 144 - 148. Dieser Überzug erfolgt üblicherweise in Mengen von 0,1 g bis 50 g, vorzugsweise 1 g bis 20 g, bezogen auf 100 g des Mittels, und kann beispielsweise aus filmbildenden, durch magensäurelöslichen Lacken beispielsweise einem Andecksirup auf Basis von Hydrogelen oder Andeckpulvern, Farbpigmentsuspensionen, einem Glättesirup oder einer Hartwachslösung oder -suspension bestehen. Weiterhin verwendet werden Filmüberzüge mit speichelresistenten, magensaftlöslichen Polymeren, beispielsweise Polyacrylaten. Weitere Filmüberzüge sind lösliche Cellulosederivate wie Hydroxypropylcellulose. Eine Übersicht über geeignete Filmbildner gibt wiederum die Monographie von Voigt im Kapitel „Dragees“ ab Seite 261 ff. Weiterhin geeignet sind Überzüge nach dem Verfahren der Zuckerdragierung, wie ebenfalls aus dem Kapitel „Dragees“ in der Monographie von Voigt ersichtlich.

[0029] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Träger im erfindungsgemäßen Mittel verkapselt, liegt also als eine in Magensaft lösliche Kapsel vor, beispielsweise in Form einer Weichgelatine-kapsel, einer Gelatinesteckkapsel oder als Kapsel mit einer modifizierten Wirkstofffreigabe. In diesem Zusammenhang verweisen wir beispielhaft auf die Monographie Arzneimittelformenlehre von Frau Schöffling-Krause, Stuttgart 1987, S. 118 - 130 und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen sowie auf das Kapitel Kapseln im Buch von Rudolf Voigt, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, Verlag Ullstein

Mosby, Berlin 1993 und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen hin.

**[0030]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält der Träger des erfindungsgemäßen Mittels wenigstens einen Wirkstoff und/oder Zusatzstoff. Die Wirkstoffe werden zu verschiedenen Zeitpunkten bei der Herstellung den schwammartigen Trägermaterialien zugesetzt. Zusatzstoffe sind beispielsweise zugelassene Farbstoffe wie Carotinoide oder Vitamine wie z.B. Vitamin B 2. Wirkstoffe wie z.B. Omeprazol können ebenso zu verschiedenen Zeitpunkten, z.B. vor dem Komprimieren den Schwämmen, zugesetzt werden.

**[0031]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels ist der Wirkstoff in einer Matrix, Umhüllung, Einbettung und/oder einem anderen die Freisetzung steuernden Trägermaterial enthalten. Hierdurch kommt es zu einer Wirkstofffreisetzung durch Membrandiffusion, Porendiffusion, Quellung, Erosion, Porendiffusion aus der Matrix, zu einer Quellung mit Diffusion sowie zu einer Quellung mit Zerfall. Verwiesen wird hier beispielsweise auf die Monographie von R. Voigt, Kapitel „Perorale Depotarzneimittelformen“. Insbesondere wird im vorliegenden Falle als die Freisetzung steuerndes Trägermaterial Hydroxypropylmethylcellulose verwendet.

**[0032]** Der vorliegenden Erfindung liegt weiterhin die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu Herstellung des vorgenannten Mittels bereitzustellen.

**[0033]** Die Erfindung betrifft somit weiterhin ein Verfahren zur Herstellung des vorgenannten Mittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man einen feinporigen Schwamm aus Kollagen mit einer Dichte von  $0,0005 \text{ g/cm}^3$  bis  $1,0 \text{ g/cm}^3$ , der ggf. vor dem Pressvorgang mit wenigstens einem Wirkstoff und/oder Zusatzstoff behandelt worden ist sowie ggf. unter Verwendung eines Formtrennmittels auf die Hälfte bis ein Fünftel, vorzugsweise ein Drittel bis ein Dreißigstel seiner Ursprungsgröße verpreßt wird und ggf. mit einer in Magensaft löslichen Kapsel umgibt.

**[0034]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Kombination des feinporigen Schwamms mit einer Trägerschicht für mindestens einen Wirkstoff. Die Trägerschicht wird entsprechend dem Herstellungsverfahren von Schichtentabletten auf den vorkomprimierten Schwamm aufgepreßt.

**[0035]** Nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Behandlung des feinporigen Schwamms mit wenigstens einem Wirkstoff und/oder Zusatzstoff vor oder während einem wenigstens einstufigen Preßvorgang. Dies geschieht bevorzugt in der Weise, daß man die Wirk- und/oder Zusatzstoffe in an sich bekannter Weise auf den Träger in Form des Schwamms aufbringt, beispielsweise entweder pur, in einem Lösemittel gelöst oder als Dispersion in Form einer Emulsion oder Suspension.

**[0036]** Die Herstellung und Verpressung der Schwämme erfolgt beispielsweise nach Vorverdichtung

des Schwamms nach Einlegen in eine Exenterpresse mit einem für die Tablettenherstellung üblichen Preßwerkzeug mit Unter- und Oberstempel und geeigneter Matrize (z.B. Oblongform,  $1,8 \times 0,9 \text{ cm}$ ). Unter Ausstanzen erfolgt die Verpressung eines vorkomprimierten Schwamms zu einer Tablette mit einer Dicke von 4 mm. Wirkstoffe können auch vor dem Gefriertrocknungsprozeß in die Kollagendispersion eingearbeitet werden.

**[0037]** Als Wirkstoff im Sinne der vorliegenden Erfindung kann sowohl ein biologisch aktiver Stoff wie beispielsweise ein Kosmetikum oder ein Pharmazeutikum eingesetzt werden, welches insbesondere während der Verweilzeit im Magen freigesetzt werden kann.

**[0038]** Als kosmetisch wirksame Stoffe können hierbei beispielsweise Vitamine, wie  $\beta$ -Carotin oder Fettsäuren, die über eine systemische Einwirkung eine kosmetisch vorteilhafte Wirkung auf die Haut im Sinne einer Hautregeneration oder einer Hautbräunung bewirken können.

**[0039]** Darüber hinaus können als derartige Wirkstoffe auch Mineralien und Spurenelemente eingesetzt werden.

**[0040]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein appetithemmendes Mittel, welches den erfindungsgemäßen komprimierten, nicht-toxischen Träger auf Kollagenbasis enthält bzw. die Verwendung des vorstehend diskutierten Mittels zur Appetithemmung.

**[0041]** Dies geschieht bevorzugt in der Weise, daß man zusätzlich in diesen Träger noch nahrungsergänzende Stoffe, insbesondere Vitamine, Mineralien, Fettsäuren und/oder Ballaststoffe zufügt oder einarbeitet.

**[0042]** Als derartige Nahrungsergänzungsstoffe sind zunächst Vitamine, die sich bekanntlich einerseits in fettlösliche Vitamine wie beispielsweise Retinol, Retinsäure, Retinal, Calciferole, d.h. die D-Vitamine, die Tocopherole oder E-Vitamine und die K-Vitamine oder Phyllochinone aufteilen. Ein Mangel an A-Vitaminen bewirkt Nachtblindheit, ein Mangel an D-Vitaminen bewirkt Rachitis und ein Mangel an E-Vitaminen vermehrt die oxidative Hämolyse, bewirkt hämolytische Anämien, Ödeme und eine verstärkte Erregbarkeit. Ein Mangel an K-Vitaminen bewirkt eine Störung der Blutgerinnung und der Hämorrhagien.

**[0043]** Eine weitere Gruppe, die erfindungsgemäß in den nahrungsergänzenden Mitteln eingesetzt werden kann sind wasserlösliche Vitamine, wie Vitamine der B-Gruppe, wie beispielsweise Vitamin B1, das Thiamin, das Riboflavin, das Pyridoxin, die Nikotinsäure, die Corrianoide, die Folsäure und als weitere Gruppe die Ascorbinsäure bzw. das Vitamin C. Bei einem Mangel an Thiamin kommt es zur Beri-Beri-Krankheit, bei einem Mangel an Riboflavin kann sich die Cornea des Auges entründlich verändern und es erfolgt eine erhöhte Vaskularisation. Bei einem Mangel an B6-Vitaminen kann es zu einer seborrhoischen Dermatitis, hypochromen Anämie, peripheren Neuritiden sowie zerebralen Konvulsionen kommen. Auch in der

Schwangerschaft und nach einer Strahlentherapie ist ein erhöhter Bedarf an Vitamin B6 gegeben. Bei einem Mangel an Nikotinsäure kommt es zur Pellagra-Krankheit, bei einer Unterversorgung an Corrinoiden kommt es zu einer perniziösen Anämie oder selbst zu einer funikulären Myelose. Bei einer Unterversorgung an Folsäure kommt es zu Problemen bei der Schwangerschaft. Bei einer Unterversorgung an Ascorbinsäure kommt es zum Skorbut und zu der Möller-Barlowschen Erkrankung.

[0044] Die Tageszufuhr an Vitaminen durch die erfindungsgemäßen Mittel ergibt sich beispielsweise aus der Empfehlung für die Nährstoffzufuhr, wie sie von der DGE zusammengestellt worden ist. Typische Tageszufuhren an Vitaminen sind beispielsweise weiterhin in der Monographie von Forth „Pharmakologie und Toxikologie“ 4. Auflage, 1983, Seite 401 genannt.

[0045] Weiterer typischer Bestandteil in den erfindungsgemäß als Nahrungsergänzungsmittel eingesetzten, oral verabreichbaren Mittel sind Mineralien oder Spurenelemente, welche prophylaktisch oder therapeutisch zugeführt werden sollten. Dies sind beispielsweise Eisen, Zink, Kupfer, Mangan, Molybdän, Jod, Kobalt und Selen als essentielle Elemente für den menschlichen Körper. Bezüglich eines typischen Tagesbedarfes verweisen wir auf die vorgenannte Monographie von Forth, hier auf die Tabelle auf Seite 416.

[0046] Neben den essentiellen Elementen für den menschlichen Körper ist es in vielen Fällen auch erforderlich Calcium zuzuführen, welches nicht nur für den Knochen und Zellaufbau notwendig ist, sondern für den ganzen Körpermetabolismus. Das üblicherweise durch Nahrungsmittel vom Körper aufgenommene Calcium genügt nicht in allen Fällen den vorliegenden Erfordernissen. Calcium verleiht Knochen und Zähnen ihre Festigkeit.

[0047] Weiteres wesentliches Element, was erfindungsgemäß zugeführt werden kann, ist Kalium, welches eine aktive Rolle bei der Regulation des osmotischen Drucks innerhalb der Zelle spielt. Kalium ist eine Komponente des Verdauungstraktes des Magens und Darms und wird schnell resorbiert.

[0048] Weitere wesentliche für eine Nahrungsergänzung erforderliche Komponente ist das Magnesium, welches die Muskelfunktion beeinflusst. Magnesium ist ein wesentliches Nahrungsmittel, welches in nahezu allen Zellen auftaucht und die Aktivierung von Enzymen in Bezug auf den Energiemetabolismus steuert.

[0049] Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Mittel auch zur Verabreichung wenigstens eines, wenigstens zum Teil löslichen, pharmakologisch wirksamen Stoffs, insbesondere mit lokaler oder systemischer Wirkung eingesetzt werden. Hierunter versteht man beispielsweise pharmakologisch wirksame Substanzen, welche auf das zentrale Nervensystem beispielsweise als Depressiva, Hypnotika, Sedativa, Tranquilizer, Muskelrelaxantien, Antiparkinsonmittel, Analgetika, Antihypertonika, Chemotherapeutika, ent-

zündungshemmende Mittel, Hormone, Kontrazeptiva, Sympathomimetika, Diuretika, Antiparasitenmittel, Mittel zur Behandlung der Hyperglykämie, Elektrolyte, kardiovaskuläre Mittel einwirken.

5 [0050] Beispiele für wasserlösliche Pharmazeutika, die durch das erfindungsgemäße Mittel verzögert abgegeben werden können, schließen beispielsweise Eisensulfat, Aminocapronsäure, Kaliumchlorid, Mecamylaminhydrochlorid, Procainhydrochlorid, Amphetaminsulfat, Methamphetaminhydrochlorid, Phenmetrazinhydrochlorid, Bethanecholchlorid, Atropinsulfat, Methascolaminbromid, Isopropamidiodid, Tridihexethylchlorid, Oxoprenolonhydrochlorid, Metoprolonhydrochlorid, Cimetidinhydrochlorid und ähnliches ein.

10 [0051] Beispiele für pharmakologisch wirksame Stoffe mit begrenzter Löslichkeit in Wasser, die durch das erfindungsgemäße Mittel freigesetzt werden können sind beispielsweise Mecitinhydrochlorid, Phenoxybenzamin, Thiethylperazinmaleat, Anisindon, Reserpin, Acetolamid, Methazolamid, Chlorpropamid, Tolazimid, Chlormadinonacetat, Aspirin, Progestin, Kortikosteroide usw.. Bezüglich der Beispiele für Arzneistoffe, die durch das erfindungsgemäße Mittel abgegeben werden können, verweisen wir auf die Pharmazeutische Stoffliste, 7. Auflage Frankfurt/M., 1989. Typische Beispiele für Arzneistoffe, die in entsprechenden Trägern verarbeitet werden, sind Acyclovir, Levodopa und Riboflavin.

25 [0052] Die vorliegende Erfindung betrifft schließlich die Verwendung des vorgenannten Mittels zur modifizierten Wirkstofffreisetzung.

30 [0053] Das erfindungsgemäße Mittel weist beispielsweise pro Einheit einen Gehalt des tierischen Proteins Kollagen von etwa 0,22 g auf, entsprechend einem mittleren physiologischen Verbrennungswert von etwa 4,0 kJ, entsprechend etwa 1,0 kcal, entsprechend 18 kJ oder etwa 4,4 kcal pro g des erfindungsgemäßen Mittels.

35 [0054] Die Einnahmeempfehlung des erfindungsgemäßen Mittels pro Tag beträgt im allgemeinen bis zu 10 Einheiten, vorzugsweise 6 bis 9 Einheiten, 3 mal am Tag, 1/2 Stunden vor der Mahlzeit.

40 [0055] Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend durch Herstellungs- und Anwendungsbeispiele erläutert und mit dem Stand der Technik verglichen. Hierin werden Teile stets als Gewichtsteile angegeben.

#### Herstellungsbeispiel 1 (peroral zu verabreichendes Mittel ohne Wirksubstanz):

50 [0056] Ein Kollagenschwamm (Länge 46 cm, Breite 8 cm, Dicke 1,3 cm) mit einem Gewicht von 12,8 g wird mit Hilfe einer pneumatischen Presse auf eine Breite von 1,5 cm vorkomprimiert, so daß sich ein Streifen (Länge 46 cm, Breite 1,5 cm, Dicke 1,3 cm) ergibt.

55 [0057] Das Ausgangsmaterial weist folgende Kenndaten auf:

- eine Wasseraufnahmefähigkeit > 3.000 %,

- eine Trockenmasse von 89% +/- 5%,
- einen Aschegehalt < 3 %,
- einen pH-Wert von 3,2 +/- 0,2 sowie
- eine Dichte von 30 mg/cm<sup>3</sup> +/- 10%.

**[0058]** Der Streifen wird abschnittsweise in eine Exzenterpresse (Tablettenpresse EK 0, Fa. Korsch, Berlin) eingebracht und unter Ainsstanzen des Materials mit Hilfe eines Unter- und Oberstempels und einer Matrize zu einer Oblongtablette (19 mm x 8 mm) mit jeweils vier Kerben auf Ober- und Unterseite verpreßt. Die Tabletten weisen eine Dicke von 4 mm bei einem Gewicht von etwa 400 mg auf. Die Tabletten sind nach dem Verpressen formstabil. Die Preßlinge expandieren in Wasser von 37 °C unter Aufnahme von Flüssigkeit innerhalb von maximal 5 Minuten zu einem Schwamm (1,9 cm x 0,8 cm x 8 cm).

**[0059]** Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel zeigte auch nach einer Lagerung von wenigstens 2 Monaten unter Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

#### Herstellungsbeispiel 2 (peroral verabreichbares Mittel mit Formentrennmittel)

**[0060]** Wie in Herstellungsbeispiel 1 wird ein Kollagenschwamm zu einem Streifen vorkomprimiert. Die Ober- und Unterseite des Streifens wird vor dem Komprimieren mit dem pulverförmigen Formentrennmittel Magnesiumstearat beschichtet. Im vorliegenden Beispiel wurden pro Streifen 65 mg Magnesiumstearat verwendet. Die Tabletten enthalten jeweils etwa 2 mg Formentrennmittel auf der Oberfläche. Durch das hydrophobe Formentrennmittel wird die initiale Expansion des Schwammes innerhalb der ersten Minute verzögert. In Wasser von 37 °C expandieren die Preßlinge unter Aufnahme von Flüssigkeit innerhalb von 5 Minuten zu einem Schwamm (1,9 x 0,8 x 8 cm).

**[0061]** Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel zeigte auch nach 2 Monaten unter Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

#### Herstellungsbeispiel 3 (peroral verabreichbares Mittel als Appetithemmer)

**[0062]** Die Herstellung erfolgte entsprechend Herstellungsbeispiel 1. Dem Schwamm werden 5 g Myristinsäure, Natriummyristat, Ammoniummyristat, Triethanolaminmyristat oder andere Derivate von Fettsäuren, bezogen auf 100 g des Mittels, zugesetzt. Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel kann als Appetithemmer eingesetzt werden.

**[0063]** Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel kann als Appetithemmer eingesetzt werden und zeigt auch nach einer mindestens 2-monatigen Lagerung bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

#### Herstellungsbeispiel 4 (peroral verabreichbares Nahrungsergänzungsmittel)

**[0064]** Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, wobei zusätzlich 5 g natürliches Vitamin E bezogen auf 100 g des Mittels, hinzugefügt worden sind.

**[0065]** Das so erhaltene Nahrungsergänzungsmittel zeigte auch nach einer 2-monatigen Lagerung bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

#### Herstellungsbeispiel 5 (peroral verabreichbares Kosmetikum)

**[0066]** Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt mit der Maßgabe, daß zusätzlich 5 g des kosmetisch wirksamen Stoffes  $\beta$ -Carotin, bezogen auf 100 g des Mittels, zugefügt worden ist.

**[0067]** Das so erzeugte peroral kosmetisch wirkende Mittel zeigte auch nach einer wenigstens 2-monatigen Lagerung bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

#### Herstellungsbeispiel 6 (peroral verabreichbares Mittel mit Pharmazeutikum)

**[0068]** Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt mit der Maßgabe, daß dem feinporigen Kollagenschwamm-ausgangsstoff zusätzlich 20 g des Arzneimittels Levodopa (L-Dioxyphenylalanin), bezogen auf 100 g des Mittels, zugesetzt worden ist.

**[0069]** Das so erzeugte peroral pharmazeutisch wirkende Mittel zeigte auch nach einer wenigstens 2-monatigen Lagerung bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

#### Herstellungsbeispiel 7 (peroral verabreichbares Mittel mit modifizierter Wirkstofffreisetzung)

**[0070]** Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, wobei als modifiziertes Wirkstofffreisetzungssystem der komprimierte Kollagenschwamm mit einer weiteren Schicht aus 200 mg Hydroxypropylmethylzellulose enthaltend 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid (1-DL-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid) als Träger für das Depotarzneimittel kombiniert wird. Die Freisetzung der Arzneistoffe erfolgt in vitro innerhalb von 10 Stunden.

**[0071]** Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel zeigte auch nach einer Lagerung von wenigstens 2 Monaten bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

#### Anwendungsbeispiel 1 (in vitro)

**[0072]** In künstlichem Magensaft nach dem US-Arzneibuch (USP XXIII) mit Pepsinzusatz wurde der in Herstellungsbeispiel 1 beschriebene Preßling bei 37 °C auf seine Abbaubarkeit innerhalb des Verdauungstraktes untersucht. Hierbei ergab sich nach 240 Minuten ein

beginnender Abbau des Kollagenschwamms. Nach Wechsel des Magensaftes gegen künstlichen Darmsaft des US-Arzneibuchs (USP XXIII) mit Pankreatin zerfielen die Kollagenschwämme nach 5,5 Stunden vollständig. Auch bei einer Einbringung in künstlichen Darmsaft erfolgte die vollständige Auflösung des Kollagens innerhalb von 6 - 8 Stunden.

#### Anwendungsbeispiel 2 (in vitro)

[0073] In 0,01 N Salzsäurelösung bei 37 °C wurde die Freisetzung von Riboflavin (*Vitamin B2*) aus einem komprimierten Kollagenschwamm gemäß Herstellungsbeispiel 4 untersucht. Die Freisetzung von Riboflavin erfolgt über einen Zeitraum von mehr als 18 Stunden. Nach 1 Stunde sind 3 mg, nach 2 Stunden sind 5,5 mg, nach 3 Stunden sind 7 mg, nach 4 Stunden sind 8,2 mg, nach 5 Stunden sind 9,2 mg, nach 10 Stunden sind 12,9 mg und nach 15 Stunden sind 16,4 mg Riboflavin freigesetzt.

#### Anwendungsbeispiel 3 (in vivo Studie der Magenverweilzeit)

[0074] 2 Kollagenschwämme gemäß Herstellungsbeispiel 4, die mit 10 g Riboflavin, bezogen auf 100 g des Kollagenschwamms, beladen waren, wurden von je 12 Probanden nach Fasten über Nacht vor der Mahlzeit oder anstelle einer Mahlzeit mit 200 ml Leitungswasser eingenommen. Standardisierte Mahlzeiten wurden 30 min nach Einnahme sowie nach 4 oder 8 Stunden gegeben (Zusammensetzung: 1 Weizenbrötchen, 10 g Butter, 40 g Käse). Stündlich nahmen die Probanden 200 g Wasser zu sich, um ausreichende Hammengen für die analytische Bestimmung von Riboflavin sicherzustellen.

[0075] Zur Untersuchung der Magenverweilzeit des Kollagenschwamms wurde zur Untersuchung pharmazeutischer Zubereitungen etablierte nicht invasive Untersuchungsmethode angewendet, bei der indirekt über die Zeitdauer der renalen Ausscheidung von Riboflavin die Zeitdauer seines Verbleibs im Magen ermittelt wird. Riboflavin wird lediglich aus dem oberen Bereich des Dünndarms vom Körper aufgenommen. Bei einer Freisetzung von Riboflavin im Magen gelangt die aufgelöste Substanz in den Dickdarm, aus welchem die Aufnahme über einen aktiven Absorptionsmechanismus erfolgt. Die Zeitdauer der renalen Ausscheidung von Riboflavin wird mit der Magenverweilzeit des oral verabreichbaren Mittels korreliert. Es wurde gefunden, daß die renale Elimination von Riboflavin d.h. von mehr als 0,2 mg/h über einen mittleren Zeitraum von 9,9 Stunden (arithmetisches Mittel) erfolgt.

#### Vergleichsbeispiel 1 und Anwendung hierzu (in vivo Studie der Magenverweilzeit bei Depottablette)

[0076] Anstelle eines Kollagenschwamms gemäß vorbeschriebenem Ausführungsbeispiel 4

wurde eine nicht expandierende Riboflavin-Depottablette (Mikrotablette) mit einem Durchmesser von 4 mm untersucht. Es wurde den Probanden jeweils 2 Tabletten pro Tag verabreicht. Es wurde gefunden, daß die renale Elimination von Riboflavin d.h. von mehr als 0,2 mg/h lediglich über einen Zeitraum von 5,6 Stunden (arithmetisches Mittel) anhält, also 4,3 Stunden kürzer ist.

#### 10 Patentansprüche

1. Mittel zur peroralen Verabreichung, enthaltend wenigstens einen komprimierten, nicht toxischen Träger, der wenigstens zum Teil über den Verdauungstrakt abbaubar, abgebaut, abgeführt und / oder abführbar ist, wobei der Träger nach der Expansion im Magen eine schwammartige Struktur aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger wenigstens teilweise eine Kollagenstruktur aufweist.
2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger mit Kollagenstruktur die Aminosäuren Glycin und Hydroxyprolin enthält.
3. Mittel nach vorstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus dem Stamm *Porifera*, insbesondere der Klasse *Demospongiae* stammt.
4. Mittel nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet**, daß der vor der Komprimierung schwammartige Träger eine Dichte von 0,005 bis 1 g/cm<sup>3</sup>, vorzugsweise 0,01 bis 0,1 g/cm<sup>3</sup> aufweist.
5. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger nicht verkapselt ist.
6. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger die Form einer Tablette, vorzugsweise einer Oblongtablette, aufweist.
7. Mittel nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Tablette einen löslichen Überzug aufweist.
8. Mittel nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger weiterhin wenigstens einen Wirkstoff und / oder Zusatzstoff enthält.
9. Mittel nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff in einer Matrix, Umhüllung, Einbettung und/oder einem anderen die Freisetzung steuernden Trägermaterial enthalten ist.
10. Mittel nach Absprüchen 1 bis 4, 8 und / oder 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger verkapselt ist.



11. Verfahren zur Herstellung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** man einen feinporigen Schwamm aus Kollagen mit einer Dichte von 0,005 bis 1 g/cm<sup>3</sup>, der gegebenenfalls vor dem Preßvorgang mit wenigstens einem Wirkstoff und/oder Zusatzstoff behandelt worden ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Formentrennmittels auf die Hälfte bis ein Fünftel, vorzugsweise ein Drittel bis Dreißigstel seiner Ursprungsgröße verpreßt und ggf. mit einer in Magensaft löslichen Kapsel umgibt. 5 10
12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Preßvorgang wenigstens einstufig, vorzugsweise wenigstens zweistufig durchgeführt wird. 15
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** der feinporige Schwamm mit einer Trägerschicht für mindestens einen Wirkstoff versehen wird, in dem die Trägerschicht in an sich bekannter Weise nach der Herstellung von Schichttablettten auf den vorkomprimierten Schwamm aufgepreßt wird. 20 25
14. Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 10 oder erhältlich nach Ansprüchen 11 bis 13 zur Appetithemmung.
15. Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 10 oder erhältlich nach Ansprüchen 11 bis 13 zur Nahrungsergänzung, insbesondere an Vitaminen, Mineralien, Fettsäuren und/oder Ballaststoffen. 30
16. Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 10 oder erhältlich nach Ansprüchen 11 bis 13 zur Verabreichung wenigstens eines kosmetisch wirksamen Stoffes, gegebenenfalls in Verbindung mit wenigstens einem, die Haut heilendem oder regenerierenden Stoff. 35 40
17. Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 10 oder erhältlich nach Ansprüchen 11 bis 13 zur Verabreichung wenigstens eines, wenigstens zum Teil löslichen pharmakologisch wirksamen Stoffes, insbesondere mit lokaler oder systemischer Wirkung. 45
18. Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 10 oder erhältlich nach Anspruch 11 bis 13 zur modifizierten Wirkstofffreisetzung. 50

55



**Europäisches  
Patentamt**

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
Übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

**Nummer der Anmeldung**

EP 98 10 8214

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE  |   |                             |   |
|---|---|-----------------------------|---|
| Kategorie   | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile  | Betrifft Anspruch           | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)       |
| X   | US 3 435 110 A (NICHOLS, J.) 25. März 1969  | 1,2,5,6,8,9,11,12,17,18     | A61K47/42<br>A61K9/26<br>A61K9/52<br>A61K9/20 |
| Y   | * Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 45; Anspruch 1; Beispiele I,VII,IX *<br>* Spalte 1, Zeile 36 - Zeile 41; Anspruch 1 *                          | 3,4,7,10,14-16              |   |
| Y,D   | EP 0 471 217 A (RATJEN, W. ET AL.)<br>19. Februar 1992<br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 1, Zeile 34 - Spalte 3, Zeile 23; Ansprüche 1,2 * | 3,4,7,10,14-16              |   |
| Y   | WO 95 15773 A (CAMPRASSE, G. ET AL.)<br>15. Juni 1995<br>* Ansprüche 1,3,4,7 *  | 3,4,7,10,14-16              |   |
|   |   | -/--                        |   |
|   |   |                             | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)          |
|   |   |                             | A61K  |
| <b>UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE</b>   |   |                             |   |
| Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPÜ in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.  |   |                             |   |
| Vollständig recherchierte Patentansprüche:  |   |                             |   |
| 1-18  |   |                             |   |
| Unvollständig recherchierte Patentansprüche:  |   |                             |   |
| -   |   |                             |   |
| Nicht recherchierte Patentansprüche:  |   |                             |   |
| -   |   |                             |   |
| Grund für die Beschränkung der Recherche:   |   |                             |   |
| Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 14-18 ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (Art. 52(4) EPÜ) betreffen, wurde eine Recherche durchgeführt. Die relevanten Dokumente sind im Recherchenbericht angeführt.  |   |                             |   |
| Recherchenort   |   | Abschlußdatum der Recherche | Prüfer  |
| WIEN  |   | 22. Oktober 1998            | MAZZUCCO                                      |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN  |   |                             |   |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br>A : technologischer Hintergrund<br>O : mündliche Offenbarung<br>P : Zwischenliteratur  |   |                             |   |
| T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument<br>.....<br>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument |   |                             |   |



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 10 8214

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE |  |                                     | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Kategorie              | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile   | Betrifft Anspruch                   |   |
| X                      | US 5 206 028 A (SHU-TUNG, LI)<br>27. April 1993<br><br>* Spalte 5, Zeile 28 - Zeile 41 *<br>* Spalte 6, Zeile 59 - Zeile 68 *<br>* Spalte 7, Zeile 63 - Spalte 8, Zeile 9;<br>Ansprüche 1,3,9,21,25,27; Beispiel III *   | 1,2,4-6,<br>8,9,11,<br>12,16-18     |   |
| X                      | WO 88 04923 A (NATIONAL RESEARCH<br>DEVELOPMENT CORPORATION) 14. Juli 1988<br><br>* Zusammenfassung *<br>* Seite 4, Zeile 25 - Seite 5, Zeile 19 *<br>* Seite 6, Zeile 8 - Seite 7, Zeile 1 *<br>* Seite 9, Zeile 35 - Seite 12, Zeile 33 *<br>* Seite 15; Ansprüche 1,7,17,18; Abbildung<br>1 * | 1,2,<br>8-10,<br>14-18              |   |
|                        |  |                                     | RECHERCHIERTE<br>SACHGEBIETE (Int.Cl.6) |
| X                      | DE 31 24 981 A (DR. RUHLAND NACHFOLGER<br>GMBH) 13. Januar 1983<br><br>* Seite 2, Absatz 1 *<br>* Seite 6, Absatz 2 *<br>* Seite 4, Absatz 1 - Absatz 3 *<br>* Seite 5, Absatz 2 - Absatz 3; Ansprüche<br>1,3 *  | 1,2,4,5,<br>8,9,<br>11-13,<br>17,18 |   |
| Y                      | * Seite 5 *<br>* Absatz 2 - Absatz 3; Anspruch 1 *   | 6,15,16                             |   |
| Y                      | FR 7 911 M (ORSYMONDE) 11. Mai 1970<br>* Zusammensetzung C. *<br>* Seite 2, Zeile 7 - Seite 4, Zeile 31;<br>Ansprüche 3-5; Beispiel 3 *  | 6,15,16                             |   |
|                        | ---  |                                     |   |
|                        | -/--   |                                     |   |

EPO FORM 1503 03.92 (P04C12)



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 10 8214

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE |   |                                     | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
|------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Kategorie              | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile  | Betrifft Anspruch                   |   |
| X                      | US 5 219 576 A (CHU, G.H. ET AL.)<br>15. Juni 1993<br><br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 2, Zeile 55 - Spalte 4, Zeile 68 *<br>* Spalte 4, Zeile 38 - Zeile 45 *<br>* Spalte 5, Zeile 22 - Zeile 38; Beispiele 1,3 * | 1,2,4,5,<br>8,9,<br>11-13,<br>16-18 |   |
| X                      | AT 71 305 T (SEPTODONT)<br><br>* Seite 7, Zeile 4 - Zeile 7; Ansprüche 1,8,11 *   | 1,2,4-6,<br>8,11,12,<br>16-18       | RECHERCHIERTE<br>SACHGEBIETE (Int.Cl.6) |
| X                      | EP 0 224 453 A (MORGANTI, P.) 3. Juni 1987<br><br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 1, Zeile 35 - Zeile 50 *<br>* Spalte 3, Zeile 54 - Spalte 4, Zeile 22; Ansprüche 1-3,5 *  | 1,2,4,5,<br>8,9,11,<br>12,16-18     |   |
| X                      | US 4 774 091 A (YAMAHIRA, Y. ET AL.)<br>27. September 1988<br><br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 1, Zeile 63 - Spalte 2, Zeile 29; Ansprüche 1-20; Beispiele 1-8 *   | 1,2,4-6,<br>8,9,11,<br>12,16-18     |   |
|                        | -/--  |                                     |   |

EPO FORM 1503 03/92 (P04C12)



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 10 8214

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE |   |                                 | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
|------------------------|---|---------------------------------|---|
| Kategorie              | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile  | Betrifft Anspruch               |   |
| X                      | DE 42 01 179 A (ALFATEC-PHARMA GMBH)<br>22. Juli 1993<br><br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 17, Zeile 66 - Spalte 18, Zeile 11 *<br>* Ansprüche 1,3,5,7,16,20,25,27,30,33,49 *<br>* Beispiel 2 *   | 1,2,5,6,<br>8,10-12,<br>15-18   |   |
| X                      | WO 85 04413 A (UNIVERSITY OF MEDICINE AND DENTISTRY OF NEW JERSEY) 10. Oktober 1985<br>* Zusammenfassung *<br>* Seite 2, Zeile 20 - Seite 5, Zeile 8; Ansprüche 38,42,47,50; Beispiele 4,7,9,13 *   | 1,2,5,8,<br>9,16-18             |   |
|                        | ---   |                                 | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)    |
| X                      | EP 0 326 151 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LTD.) 2. August 1989<br><br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 3, Zeile 50 - Spalte 4, Zeile 5 *<br>* Spalte 5, Zeile 48 - Spalte 6, Zeile 12 *<br>* Spalte 6, Zeile 23 - Zeile 25; Ansprüche 1,14; Beispiel 1 * | 1,2,4,5,<br>8,9,11,<br>12,16-18 |   |
| X                      | US 4 601 896 A (NUGENT, M.) 22. Juli 1986<br><br>* Zusammenfassung; Anspruch 1; Beispiel 4 *  | 1,2,<br>8-10,17,<br>18          |   |
| X                      | EP 0 518 697 A (AMGEN INC.)<br>16. Dezember 1992<br>* Seite 4, Zeile 44 - Zeile 52; Ansprüche 1-4,43; Beispiele 1,2 *   | 11-13,<br>16-18                 |   |
|                        | ---   |                                 |   |
|                        | -/--  |                                 |   |

EPO FORM 1503 03.92 (PAC12)



Eur päisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung  
EP 98 10 8214

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE |   |                   | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
|------------------------|---|-------------------|---|
| Kategorie              | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile  | Betrifft Anspruch |   |
| A,D                    | US 4 401 682 A (BATTISTA, O.A.)<br>30. August 1983<br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 2, Zeile 23 - Zeile 44 *<br>* Spalte 3, Zeile 1 - Zeile 8; Ansprüche 1,4,5 *<br>----- | 1,2,5,6,8,14      |   |
|                        |   |                   | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)    |
|                        |   |                   |   |
|                        |   |                   |   |

EPO FORM 150 (03/92) (P04C12)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 8214

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patendokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

22-10-1998

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patendokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |      | Datum der<br>Veröffentlichung |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|------|-------------------------------|
| US 3435110  | A | 25-03-1969                    | KEINE                             |      |                               |
| EP 471217   | A | 19-02-1992                    | DE 4025912                        | A    | 20-02-1992                    |
|   |   |                               | AT 157538                         | T    | 15-09-1997                    |
|   |   |                               | DE 59108843                       | D    | 09-10-1997                    |
|   |   |                               | DK 471217                         | T    | 27-04-1998                    |
|   |   |                               | ES 2107437                        | T    | 01-12-1997                    |
|   |   |                               | US 5603950                        | A    | 18-02-1997                    |
| WO 9515773  | A | 15-06-1995                    | FR 2713491                        | A    | 16-06-1995                    |
|   |   |                               | AU 1245795                        | A    | 27-06-1995                    |
|   |   |                               | EP 0683680                        | A    | 29-11-1995                    |
| US 5206028  | A | 27-04-1993                    | KEINE                             |      |                               |
| WO 8804923  | A | 14-07-1988                    | AU 623335                         | B    | 14-05-1992                    |
|   |   |                               | AU 1054388                        | A    | 27-07-1988                    |
|   |   |                               | DE 3782171                        | A    | 12-11-1992                    |
|   |   |                               | DK 471188                         | A    | 23-08-1988                    |
|   |   |                               | EP 0339035                        | A    | 02-11-1989                    |
|   |   |                               | GB 2230952                        | A, B | 07-11-1990                    |
|   |   |                               | JP 2501731                        | T    | 14-06-1990                    |
|   |   |                               | ZA 8709666                        | A    | 23-06-1988                    |
| DE 3124981  | A | 13-01-1983                    | AT 15763                          | T    | 15-10-1985                    |
|   |   |                               | AU 8517782                        | A    | 06-01-1983                    |
|   |   |                               | CA 1183776                        | A    | 12-03-1985                    |
|   |   |                               | EP 0069260                        | A    | 12-01-1983                    |
|   |   |                               | IE 53579                          | B    | 21-12-1988                    |
|   |   |                               | JP 1018744                        | B    | 07-04-1989                    |
|   |   |                               | JP 1535653                        | C    | 21-12-1989                    |
|   |   |                               | JP 58004551                       | A    | 11-01-1983                    |
|   |   |                               | MX 9203310                        | A    | 01-07-1992                    |
|   |   |                               | ZA 8204517                        | A    | 27-04-1983                    |
| FR 7911   | M | 11-05-1970                    | BE 718683                         | A    | 31-12-1968                    |
|   |   |                               | CH 494250                         | A    | 31-07-1970                    |
|   |   |                               | DE 1795067                        | A    | 20-01-1972                    |
|   |   |                               | GB 1227534                        | A    | 07-04-1971                    |
| US 5219576  | A | 15-06-1993                    | US 5024841                        | A    | 18-06-1991                    |
|   |   |                               | US 5110604                        | A    | 05-05-1992                    |
|   |   |                               | AT 127022                         | T    | 15-09-1995                    |
|   |   |                               | AU 623163                         | B    | 07-05-1992                    |
|   |   |                               | AU 3964689                        | A    | 23-01-1990                    |
|   |   |                               | CA 1339007                        | A    | 25-03-1997                    |

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 8214

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

22-10-1998

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5219576 A                                       |                               | DE 68924069 D                     | 05-10-1995                    |
|  |                               | DE 68924069 T                     | 14-03-1996                    |
|  |                               | EP 0428541 A                      | 29-05-1991                    |
|  |                               | JP 2820209 B                      | 05-11-1998                    |
|  |                               | JP 4500954 T                      | 20-02-1992                    |
|  |                               | WO 9000060 A                      | 11-01-1990                    |
|  |                               | US 4950483 A                      | 21-08-1992                    |
| AT 71305 T   |                               | KEINE                             |                               |
| EP 224453 A  | 03-06-1987                    | DE 3686702 A                      | 15-10-1992                    |
|  |                               | ES 2044842 T                      | 16-01-1994                    |
|  |                               | GR 3006484 T                      | 21-06-1993                    |
|  |                               | US 4834734 A                      | 30-05-1989                    |
| US 4774091 A                                       | 27-09-1988                    | JP 1928128 C                      | 12-05-1995                    |
|  |                               | JP 6057658 B                      | 03-08-1994                    |
|  |                               | JP 61236729 A                     | 22-10-1986                    |
|  |                               | JP 60084213 A                     | 13-05-1985                    |
|  |                               | JP 1713509 C                      | 27-11-1992                    |
|  |                               | JP 3072046 B                      | 15-11-1991                    |
|  |                               | JP 60097918 A                     | 31-05-1985                    |
|  |                               | JP 2010103 C                      | 02-02-1996                    |
|  |                               | JP 60126217 A                     | 05-07-1985                    |
|  |                               | JP 60227772 A                     | 13-11-1985                    |
|  |                               | JP 60129057 A                     | 10-07-1985                    |
|  |                               | AU 587443 B                       | 17-08-1989                    |
|  |                               | MX 169334 B                       | 30-06-1993                    |
|  |                               | US 5021241 A                      | 04-06-1991                    |
|  |                               | US 5385738 A                      | 31-01-1995                    |
|  |                               | DE 3484951 A                      | 26-09-1991                    |
|  |                               | DE 3486029 A                      | 18-02-1993                    |
|  |                               | EP 0139286 A                      | 02-05-1985                    |
|  |                               | EP 0138216 A                      | 24-04-1985                    |
|  |                               | EP 0140255 A                      | 08-05-1985                    |
|  |                               | US 5081156 A                      | 14-01-1992                    |
|  |                               | US 4855134 A                      | 08-08-1989                    |
| DE 4201179 A                                       | 22-07-1993                    | AT 156350 T                       | 15-08-1997                    |
|  |                               | AT 151631 T                       | 15-05-1997                    |
|  |                               | AT 142484 T                       | 15-09-1996                    |
|  |                               | AU 3343093 A                      | 03-08-1993                    |
|  |                               | AU 679905 B                       | 17-07-1997                    |
|  |                               | AU 3343193 A                      | 03-08-1993                    |
|  |                               | AU 679906 B                       | 17-07-1997                    |
|  |                               | AU 3343293 A                      | 03-08-1993                    |

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82



**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 8214

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patendokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

22-10-1998

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patendokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 4201179 A                                      |                               | CA 2128242 A,C                    | 22-07-1993                    |
|   |                               | CA 2128244 A,C                    | 22-07-1993                    |
|   |                               | WO 9313753 A                      | 22-07-1993                    |
|   |                               | WO 9313754 A                      | 22-07-1993                    |
|   |                               | WO 9313757 A                      | 22-07-1993                    |
|   |                               | DE 59303759 D                     | 17-10-1996                    |
|   |                               | DE 59306197 D                     | 22-05-1997                    |
|   |                               | DE 59307073 D                     | 11-09-1997                    |
|   |                               | DK 621775 T                       | 06-10-1997                    |
|   |                               | DK 620727 T                       | 26-05-1997                    |
|   |                               | DK 621777 T                       | 21-10-1996                    |
|   |                               | EP 0621775 A                      | 02-11-1994                    |
|   |                               | EP 0620727 A                      | 26-10-1994                    |
|   |                               | EP 0621777 A                      | 02-11-1994                    |
|   |                               | EP 0701815 A                      | 20-03-1996                    |
|   |                               | ES 2108258 T                      | 16-12-1997                    |
|   |                               | ES 2102637 T                      | 01-08-1997                    |
|   |                               | ES 2092808 T                      | 01-12-1996                    |
|   |                               | GR 3021223 T                      | 31-01-1997                    |
|   |                               | GR 3024062 T                      | 31-10-1997                    |
|   |                               | GR 3024529 T                      | 31-12-1997                    |
|   |                               | JP 7502735 T                      | 23-03-1995                    |
|   |                               | JP 7502736 T                      | 23-03-1995                    |
|   |                               | US 5578307 A                      | 26-11-1996                    |
|   |                               | US 5405616 A                      | 11-04-1995                    |
|   |                               | US 5401502 A                      | 28-03-1995                    |
| WO 8504413 A                                      | 10-10-1985                    | AU 4210585 A                      | 01-11-1985                    |
|   |                               | BR 8506206 A                      | 15-04-1986                    |
|   |                               | CA 1295796 A                      | 18-02-1992                    |
|   |                               | DE 3585069 A                      | 13-02-1992                    |
|   |                               | DK 547485 A                       | 24-01-1986                    |
|   |                               | EP 0177573 A                      | 16-04-1986                    |
|   |                               | FI 854692 A                       | 27-11-1985                    |
|   |                               | JP 8011121 B                      | 07-02-1996                    |
|   |                               | JP 61502129 T                     | 25-09-1986                    |
|   |                               | US 4837285 A                      | 06-06-1989                    |
|   |                               | US 4841962 A                      | 27-06-1989                    |
|   |                               | US 4925924 A                      | 15-05-1990                    |
|   |                               | US 4937323 A                      | 26-06-1990                    |
|   |                               | US 4703108 A                      | 27-10-1987                    |
|   |                               | US 4970298 A                      | 13-11-1990                    |
| EP 326151 A                                       | 02-08-1989                    | CA 1338839 A                      | 14-01-1997                    |
|   |                               | DE 68907066 T                     | 16-12-1993                    |
|   |                               | ES 2058351 T                      | 01-11-1994                    |

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 8214

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

22-10-1998

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentedokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 326151 A   |                               | JP 2080710 A                      | 05-01-1990                    |
|   |                               | JP 2641755 B                      | 20-08-1997                    |
|   |                               | US 5236704 A                      | 17-08-1993                    |
| US 4601896 A  | 22-07-1986                    | KEINE                             |                               |
| EP 518697 A   | 16-12-1992                    | AU 654574 B                       | 10-11-1994                    |
|   |                               | AU 2192692 A                      | 12-01-1993                    |
|   |                               | CA 2089487 A                      | 15-12-1992                    |
|   |                               | JP 6500802 T                      | 27-01-1994                    |
|   |                               | WO 9222304 A                      | 23-12-1992                    |
|   |                               | US 5418222 A                      | 23-05-1995                    |
| US 4401682 A  | 30-08-1983                    | KEINE                             |                               |

EPO FORM P0481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82